Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. W. Frey
Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. Gukelberger, Oberarzt

Untersuchungen über die klinische und sportphysiologische Bedeutung der Donaggio-Reaktion

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor Medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

CHARLES MERKLE, VON ST. URSEN
IN DÜDINGEN

1942

Auf Antrag von Herrn Prof. Dr. W. Frey,
von der Medizinischen Fakultät
zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 3. November 1941.

Der Dekan der Med. Fakultät:
Prof. Dr. A. v. Muralt

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. W. Frey
Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. Gukelberger, Oberarzt

Untersuchungen über die klinische und sportphysiologische Bedeutung der Donaggio-Reaktion

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor Medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

CHARLES MERKLE, VON ST. URSEN
IN DÜDINGEN

Kanisiusdruckerei, Freiburg, Schweiz
1942

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsangabe

I. Einleitung 5
II. Methodik 7
III. Ergebnisse 8

1. Die Donaggio-Reaktion mit Urin 8
   A. Bei Gesunden 8
   B. Bei Kranken 9
   C. Bei Sportlern 11

2. Die Donaggio-Reaktion mit Liquor cerebrospinalis 13

3. Die Donaggio-Reaktion mit Punktionsflüssigkeiten 14
   A) Ascites 14
   B) Pleuratranssudat 14
   C) Blutserum 14

4. Kritisches zur Technik der Donaggio-Reaktion 14
   A. Allgemeines 14
   B. Zur Vorbereitung der Reaktion 14
   C. Über die 2. Phase 15
   D. Über eine Filtriermethode zur Beschleunigung d. Reaktion 15

5. Untersuchungen über die Natur der Donaggio-Reaktion 17
   A. Kolloidchemische Versuche mit »Donaggio-positiven« Urinen 17
   B. Untersuchungen über die chemische Spezifität, bzw. Unspezifität der zur positiven Donaggio-Reaktion notwendigen Schutzkolloide 19

6. Donaggio-Reaktion mit Blutserum . . . 21
   (Nach neuer Vorbereitungsmethode)

IV. Diskussion 24
V. Zusammenfassung 27
VI. Literatur 29

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547623_0014

I. Einleitung

Die vorliegenden Untersuchungen befassen sich mit der von Donaggio * angegebenen Urin-Reaktion. Dieselbe wird mit dem blauvioletten, basischen Anilinfarbstoff Thionin angestellt, der sich in Wasser in kolloidaler Form auflöst. Entsprechend den allgemeinen Eigenschaften kolloidaler Substanzen zeigt auch die wässerige Thioninlösung eine große Labilität. Sie weist eine große Empfindlichkeit gegenüber der Einwirkung von Säuren und bestimmten Salzen auf und bildet mit diesen Niederschläge. Dieselben setzen sich entsprechend ihrer spez. Schwere verschieden rasch zu Boden. Die schnellste Sedimentation beobachten wir bei Zugabe von Ammoniummolybdat. Die Ausfällung des Thioninkolloids ist hier schon nach einer Minute beendigt. Diese maximale Ausfällung des Thionins wird aber partiell oder total gehindert bei Anwesenheit anderer kolloidaler Stoffe, so vor allem von Ampholyten. Diese Schutzkolloidwirkung benützte Donaggio als Erster, um im enteiweißten Urin nach dem Vorhandensein von kolloidalen Stoffen zu fahnden. So konnte er feststellen, daß im Urin von übermüdeten Sportsleuten solche Kolloide in wechselnder Menge auftreten und somit eine verschieden starke Reaktion (Verhinderung der Ausfällung) erzeugen. Dieser Befund ist in der Folge von vielen Autoren immer wieder bestätigt worden.

Die Donaggio-Reaktion ist dann von italienischen Autoren (Mazzucca, Calzavara, Delfini u. a.* auch im Urin, ferner im Liquor cerebrospinalis und in Punktionsflüssigkeiten von klinischen Patienten angestellt worden. Hierüber hat sich in der italienischen Literatur ein großes Schrifttum angehäuft, und man bekommt den Eindruck, daß der positiven Donaggio-Reaktion entsprechend ihrem verbreiteten Vorkommen keine Spezifität für irgend eine Affektion anhaftet. Auf diesen Standpunkt stellt sich auch Jetzler *, der die Brauchbarkeit dieser Reaktion auf sportärztliche Untersuchungen beschränkt wissen möchte.

Donaggio hat ferner auf sportärztlichem Gebiet vergleichende Untersuchungen vorgenommen. Er kam dabei zum Schlusse, daß aus der Intensität der Reaktion auf den Ermüdungsgrad der betr. Sportsleute geschlossen werden kann. In Übereinstimmung damit glaubt er ebenfalls feststellen zu können, daß trainierte Sportsleute nach gleichen Leistungen eine viel schwächere Reaktion im Urin aufweisen, als untrainierte. Diese Versuche sind teilweise von Jetzler * und Zimmermann* wiederholt und bestätigt worden.

In letzter Linie wurden von Donaggio noch Untersuchungen über die Natur des Hemmungsstoffes im Urin ausgeführt. Durch Dialyse- und Adsorptionsversuche konnte er die Kolloidnatur des Hemmungsstoffes einwandfrei beweisen. Ob es sich aber nur um einen einzigen Stoff oder um eine Stoffgruppe handelt, konnte bisher nicht geklärt werden.

---

* A. Donaggio (Il Saggio della Fatica) Estratto da »Athena« Anno VI, Nr. 3 (Heft 4) XV. 1937.

* F. Zimmermann. (Zur Reaktion von Donaggio) Helvetica Medica Acta, Band 3, Heft 4, 1936.

* Siehe obige Autoren unter der Literaturangabe.

Zimmermann u. a. waren dann in der Lage zu zeigen, daß die Hemmungsstoffe eine positive Biuret-Reaktion geben, so daß sie aus diesem Grunde und wegen ihrer Kochfestigkeit in die Gruppe der niedermolekularen Eiweißkörper (Albumosen und Peptone) gerechnet werden müssen.

Unsere Untersuchungen bezweckten nun die Nachprüfung all dieser Fragen. Außerdem interessierte uns aber noch die Herkunft resp. die Bedeutung der bei positiver Donaggio-Reaktion im Urin vorhandenen kolloidalen Substanzen. Handelt es sich um ein Abbauprodukt des Eiweiß-Stoffwechsels oder um einen schon normalerweise im Blutserum vorhandenen Stoff, der nur unter pathologischen Bedingungen das Nierenfilter passiert? Die Beantwortung dieser Frage verlangte die Untersuchung des Verhaltens dieser Stoffe im Blutserum. Es mußte aber zuerst die technische Möglichkeit dazu geschaffen werden. Unsere letzten Versuche sind denn auch diesen Problemen gewidmet.

II. Methodik

Das Prinzip der Donaggio-Reaktion* ist im vorangehenden Abschnitt schon beschrieben worden, und es handelt sich hier nur darum, die technischen Einzelheiten darzulegen.

Der Urin muß für die Vornahme der Reaktion durch Kochen bei leicht saurem PH enteiweißt werden. Hernach wird er zur Abkühlung kurze Zeit stehen gelassen. Ist der Urin alkalisch, so muß er vor dem Kochen mit 3%iger Essigsäure angesäuert werden. Bei Anstellung der Reaktion gelangen nun folgende Lösungen zur Anwendung :

1) eine 4%ige Ammoniummolybdatlösung (Lösung III).
2) eine 1%ige Thioninlösung (Lösung I).
3) eine 0,1%ige Thioninlösung (Lösung II).

Die Reaktion wird in 6 verschiedenen Reagenzgläschen angestellt, die sich voneinander nur durch eine veränderte Reihenfolge in der Zugabe der verschiedenen Reagenzien oder durch deren mengenmäßige Veränderung unterscheiden. Die Einzelheiten gehen aus Tabelle I deutlich hervor. Donaggio hat ferner die verschiedenen Reagenzröhrchen mit besondern Buchstaben bezeichnet, die in Tabelle I ebenfalls angegeben sind.

Tabelle I

Reagenzglas Nr.:	A	A'	A''	A'''	B	B'
1. Zugabe	Urin 2ccm	Urin 2ccm	Urin 2ccm	Urin 2ccm	Urin 1ccm	Urin 1ccm
2. Zugabe	Lös. 3 2ccm	Lös. 1 1ccm	Lös. 3 1ccm	Lös. 1 1ccm	Lös. 3 1ccm	Lös. 2 2ccm
	Gut schütteln und dann den dritten Zusatz beigeben.					
3. Zugabe	Lös. 1 1ccm	Lös. 3 2ccm	Lös. 1 1ccm	Lös. 3 1ccm	Lös. 2 2ccm	Lös. 3 1ccm

Nach Fertigstellung gut schütteln, dann läßt man die Gläser 24 Stunden lang stehen.

In dieser Zeit können sich die ausgefällten Thioninpartikel gut zu Boden setzen. Eine Bewertung ist dann viel leichter möglich. Diese erfolgt nun nach folgenden Gesichtspunkten :

Hat sich die Lösung in einem Reagenzglas seit dem Anstellen der Reaktion nicht verändert, d. h. ist das Thioninkolloid infolge der Schutzwirkung anderer kolloidaler Substanzen vollständig in Lösung geblieben, so nennt man dies eine stark positive Reaktion und bezeichnet sie mit der Zahl 6. Hat sich dagegen eine vollständige Ausfällung des Thionins eingestellt, so ist die Reaktion negativ ausgefallen und man setzt hiefür die Zahl 0 ein. Zwischen diesen Extremen gibt es nun alle Zwischenstufen, die mit den entsprechenden Zahlen (1—5) bezeichnet wer-

---

* A. Donaggio (Il saggio della Fatica) Estratto da »Athena« Anno VI, N. 3. XV. 1937.

den. Zählt man die Werte der 6 Gläschen zusammen, so erhält man das Resultat für die sog. erste Phase der Donaggio-Reaktion.

Die 2. Phase besteht darin, daß sämtliche Röhrchen mit leicht bis stark positiver Reaktion wieder geschüttelt und über dem Bunsenbrenner bis zum Kochen der darin enthaltenen Lösung erhitzt werden. Hierauf werden sie wieder 24 Stunden lang stehen gelassen, bis dann eine neue Bewertung erfolgen kann. Die Protokollierung der Ergebnisse ist an nachfolgendem Beispiele wiedergegeben.

Beispiel:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	3	4	3	3	4	5	=	22
2. Phase	2	2	3	2	4	5	=	18
				Gesamtresultat			=	40

Die Serie der A ist die wichtigere und besonders bei deutlich positiver Reaktion die ausschlaggebende. Die Serie der B kann schon unter physiologischen Bedingungen positiv ausfallen, z. B. nach mittelmäßiger körperlicher Arbeit. In nachfolgenden Versuchen wird auf dieses Verhältnis näher eingegangen werden.

III. Ergebnisse

1. Das Hemmungsphänomen (Donaggio-Reaktion) mit Urin

(Wir folgten beim Ansetzen der Reaktionen genau den Originalvorschriften von Donaggio.)

A. Bei Gesunden. (25 Versuchspersonen.)

B. Bei Kranken. (75 Versuchspersonen.)

C. Bei Sportlern. (33 Versuchspersonen.)

A. Bei Gesunden

Es folgen die Resultate von 25 Versuchspersonen.

Resultat von gesundem, 22jährigem Student:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	1	2	=	3
2. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0
				Gesamtresultat			=	3

Resultat von gesundem, 12jährigem Knaben, der aber den ganzen Nachmittag radelte:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	2	1	0	1	3	4	=	11
2. Phase	1	1	0	1	3	3	=	9
				Gesamtresultat			=	20

Resultat von gesunder, 27jähriger, aber schwangeren Frau:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	2	3	2	3	4	3	=	17
2. Phase	2	2	2	2	4	3	=	15
				Gesamtresultat			=	32

Von den folgenden 22 Versuchspersonen führe ich nur das Gesamtresultat an:

3, 5, 0, 2, 0, 3, 0, 0, 0, 3, 2,
0, 1, 0, 3, 3, 0, 0, 3, 5, 4, 40.

Wir fanden also praktisch bei gesunden Versuchspersonen morgens nur Werte zwischen 0 und 5.

Den oben angeführten Wert von 20 erhielten wir abends bei einem Knaben, der, wie wir anführten, den ganzen Nachmittag umhergeradelt war. Wir führen daher die leichte Erhöhung auf die sportliche Anstrengung zurück. Es scheint uns gut möglich, daß die hohen Resultate gewisser Autoren bei Gesunden (Soldaten, Studenten, Arbeitern) von sportlichen Anstrengungen, also von irgend einer Körperarbeit herrühren.

Die Werte 32 und 40 fanden wir bei gesunden, aber schwangeren Frauen (6 resp. 9 Wochen). Die Möglichkeit des Schwangerschaftsnachweises mit Hilfe der Donaggio-Reaktion in den ersten 2 Monaten wäre noch durch eine Reihe von Versuchen zu prüfen, bevor man sich darüber genau äußern könnte.

Resultat der Hemmungsreaktion bei gesundem, 25jährigem Mann, morgens:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	1	0	0	0	0	2	=	3
2. Phase	1	0	0	0	0	2	=	3
					Gesamtresultat		=	6

Resultat der Hemmungsreaktion beim gleichen Mann, nach vier Stunden gemütlichem Bummel an der Aare:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	1	0	1	1	2	3	=	8
2. Phase	0	0	0	1	1	2	=	4
					Gesamtresultat		=	12

Aus unseren Versuchen ergibt sich, daß die Hemmungsreaktion beim Gesunden negativ oder nur ganz niedrig ist. Dies gilt aber nur für Ruhebedingungen. Man beachte den Einfluß von Arbeit und Sport; schon leichte Anstrengungen vermögen zuweilen die Reaktion zu verstärken.

B. Bei Kranken

Es folgen die Resultate von 75 kranken Versuchspersonen:

a) 30 Personen mit Fieber erkrankt an Miliar-Tuberkulose, Polyarthritis, Pleuritis, Magen-Carcinom, Hemiplegie, Poliomyelitis, Lungen-Carcinom, Multiple Sklerose, Lungentuberkulose, Nephritis, Lebercirrhose, Diabetes etc.

Resultat der Hemmungsreaktion bei Sch., 25jährig, 39° T, Poliomyelitis:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	5	4	5	5	6	5	=	30
2. Phase	5	4	5	5	6	5	=	30
					Gesamtresultat		=	60

Resultat bei L., 39° T, Miliar-Tbc.:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	5	5	5	4	5	5	=	29
2. Phase	5	5	5	4	6	5	=	30
					Gesamtresultat		=	59

Resultat bei M., 38° T., Hemiplegie:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	5	5	5	5	6	5	=	31
2. Phase	5	5	5	5	5	5	=	30
					Gesamtresultat		=	61

Resultat bei B., 38° T., Lebercirrhose:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	5	4	5	4	6	6	=	30
2. Phase	3	3	3	3	5	5	=	22
					Gesamtresultat		=	52

Von den bleibenden 26 Versuchen führen wir nur das Gesamtresultat an :

59, 61, 47, 43, 65, 3, 36, 61, 60, 41, 45, 39, 60,
52, 30, 33, 19, 31, 51, 45, 53, 42, 50, 38, 52, 58.

Resultate unter 30 finden wir nur bei einer multiplen Sklerose mit 37,9° T. (Resultat : 3) und bei einer Lungentuberkulose mit 37.8° T. (Resultat: 19).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei fieberhaften Affektionen fast durchwegs eine positive Donaggio-Reaktion im Urin angetroffen wird.

b) 35 Versuchspersonen ohne Fieber erkrankt an Ulcus duodeni, Pleuritis, Magen-Carcinom, Multiple Sklerose, Herzinsuffizienz, Lungen-Tuberkulose, Nephritis, Diabetes mellitus, Spinale Muskelatrophie, Pilzvergiftung etc. (Darunter Patienten, die früher Fieber hatten.)

Resultat bei B., Magen-Carcinom :

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	3	0	0	2	2	=	7
2. Phase	0	1	0	0	0	1	=	2
					Gesamtresultat		=	9

Resultat der Hemmungsreaktion bei R., Ulcus duodeni:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	2	=	2
2. Phase	0	0	0	0	0	1	=	1
					Gesamtresultat		=	3

Resultat bei Z., Lungentuberkulose:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	3	1	=	4
2. Phase	0	0	0	0	2	0	=	2
					Gesamtresultat		=	6

Von den verbleibenden Versuchen führen wir wieder nur die Gesamtresultate an:

9, 47, 43, 22 65, 30, 33, 10, 7, 1, 0, 3, 0, 47, 7, 21,
18, 23, 5, 0, 45, 31, 8, 10, 9, 18, 8, 4, 0, 0, 42, 8.

(Zehn weitere Versuche entsprechen diesen angeführten.)

Die niedrigeren Resultate stammen von Diabetikern, Tuberkulosen, Multiplen Sklerosen, Herzkranken und Magenkranken, die höheren Resultate von jetzt fieberfreien Patienten mit Pleuritis, Nephritis, Arthritis etc. Somit zeigen auch nicht fieberhafte entzündliche Erkrankungen sehr oft eine positive Donaggio-Reaktion.

Aus obigen Versuchen geht klar hervor, daß die Hemmungsreaktion für keine Krankheit spezifisch ist.

Interessant ist die Beobachtung bei Patient C. mit Lungen-Carcinom, der ohne Fieber beim ersten Versuch den Wert 43 zeigte. Eine Woche später nach einmaliger Bestrahlung fanden wir den Wert 22; nach einer weiteren Woche ohne erneute Bestrahlung den Wert 25; vier Wochen später traten hohe Fieber auf, und die erneut angestellte Hemmungsreaktion ergab den Wert 51.

Im Gegensatz zu Villanova *, der darlegt, daß bei Nephritikern mit oder ohne Fieber die Hemmungsreaktion immer positiv sei, fanden wir positive und negative Reaktionen. (Z. B. bei Wg. 37,8° T., Nephritis, Resultat 47; bei dem gleichen Patienten, nachdem kein Fieber mehr da war, aber Blutdruck, Blut (Harnstoff) und Urin immer noch ganz deutlich für Nephritis sprachen, war nur mehr der Wert 9 zu finden.) Ein weiterer Patient mit massenhaft Eiweiß im Urin hatte nur einen Hemmungswert von 3.

Interessant ist auch die Tatsache, daß bei Magen-Ulcus-Kranken ohne Fieber immer Werte unter 20 gefunden wurden, während Magen-Carcinom-Kranke, die noch aufstehen konnten, immer wesentlich höhere Werte zu verzeichnen hatten. Zu bemerken ist noch, daß, wenn bei solchen inoperablen Fällen Bettruhe und Diät verordnet wurde, der Hemmungswert wesentlich gesenkt werden konnte. (Siehe angeführtes Beispiel : Pat. B.)

C. Bei Sportlern

Es handelt sich hier um 33 Versuche bei Fußballspielern.

Die Hemmungsreaktion wurde bei Fußballern sofort nach dem Match mehr oder weniger positiv gefunden, im allgemeinen je nach dem Grade der Anstrengung und nach dem Grade des Trainings. Aus diesem Grunde teilen wir die Versuche in drei Gruppen ein:

a) Versuche bei Spielern ohne Training.

b) Versuche bei Spielern mit leichtem Training.

c) Versuche bei Spielern mit gutem Training.

* Villanova (Donaggio-Reaktion bei Nephritis) ZH. Band 82 S. 314, 1935.

a) Bei Spielern ohne Training

Reaktion bei Me., geb. 1914, vor dem Spiel:

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	0	0	2	0	0	0	=	2
2. Phase	0	0	1	0	0	0	=	1
					Gesamtresultat		=	3
				nach dem Spiel:				
1. Phase	2	1	2	4	5	1	=	15
2. Phase	2	1	4	3	3	1	=	14
					Gesamtresultat		=	29

Reaktion bei B., geb. 1920, vor dem Spiel:

1. Phase	1	1	1	1	1	3	=	8
2. Phase	1	0	0	1	0	0	=	2
					Gesamtresultat		=	10
				nach dem Spiel:				
1. Phase	3	4	2	4	5	5	=	23
2. Phase	2	2	2	2	1	2	=	11
					Gesamtresultat		=	34

Von vier weiteren Versuchssportlern folgt nur das Gesamtresultat:

Hemmungswert (Gesamtresultat) vor resp. nach dem Match:

Bei M	3	23
Bei P	0	42
Bei G	4	22
Bei Ch	3	33

b) bei Spielern mit leichtem Training

Reaktion bei J., 1914, vor dem Match:

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0
					Gesamtresultat		=	0

Reaktion bei J., 1914, nach dem Match:

1. Phase	0	0	1	0	2	3	=	6
2. Phase	0	0	1	0	1	1	=	3
					Gesamtresultat		=	9

Reaktion bei Bra.,1922, vor dem Match:

1. Phase	0	0	1	0	0	0	=	1
2. Phase	0	0	1	0	0	0	=	1
					Gesamtresultat		=	2
				Nach dem Spiel:				
1. Phase	0	0	2	3	4	0	=	9
2. Phase	0	0	2	2	1	0	=	5
					Gesamtresultat		=	14

Von vier weiteren Versuchssportlern folgt nur das Gesamtresultat:

Hemmungsreaktion	vor	resp. nach dem Match:
Bei Lo	0	11
Bei St	0	8
Bei B	3	20
Bei Sch	5	16

c) bei Spielern mit gutem Training

Gesamtresultate d. Hemmungsreaktion	vor	resp. nach d. Spiel:
Bei L.	3	3
Bei V.	0	0
Bei Br.	0	0
Bei Pü.	0	0

Die weiteren Resultate lassen sich ohne weiteres diesen drei Gruppen beifügen.

Bei Spielern, die längere Zeit nicht mehr Fußball spielten, haben sich Unterschiede von über 20 ergeben.

Bei Spielern mit nur leichtem Training stellten wir noch etwas erhöhte Werte im Vergleich zum Ergebnis vor dem Match fest.

Bei Spielern mit gutem Training ergibt dagegen die Hemmungsreaktion vor und nach dem Spiel die gleichen Werte.

Dem Trainingszustand muß somit für den Ausfall der Reaktion eine große Bedeutung beigemessen werden.

2. Das Hemmungsphänomen (Donaggio-Reaktion) mit Liquor cerebrospinalis

Es wurden 6 Versuche angestellt:

1. bei Sch., 39° T., Hemmungsreaktion negativ.
2. bei G., 36.5° T., « «
3. bei B., 39° T., « «
4. bei Ber., 38° T., « «
5. bei Ba., 38° T., « «
6. bei L., 39° T., « «

Alle sechs Versuche fielen negativ aus, ganz einerlei, ob die Patienten fieberfrei oder stark fiebernd waren. Dabei ist zu bemerken, daß die Hemmungsreaktion mit Urin der gleichen Patienten immer positiv geworden ist. Alle sechs Patienten, mit deren Liquor die Hemmungsreaktion angestellt wurde, waren an Poliomyelitis erkrankt.

Diese Resultate stehen im Gegensatz zu den Angaben italienischer Autoren, die bei vielen meningealen und cerebralen Erkrankungen eine positive Donaggio-Reaktion gefunden haben. Weitere Untersuchungen werden zu erweisen haben, ob diese Unterschiede durch eine verschiedene Methodik bedingt sind, oder ob sie auf eine besondere Eigentümlichkeit des poliomyelitischen Liquors zurückzuführen sind.

3. Das Hemmungsphänomen (Donaggio-Reaktion) mit Punktionsflüssigkeiten

A) mit Ascitesflüssigkeit

Die zur Verfügung stehenden Ascitesflüssigkeiten enthielten alle sehr viel Eiweiß. Daher war auch die Vorbereitung sehr mühsam. Immer und immer wieder entledigte sich noch durch Hitze koagulierbares Eiweiß. Erst nach wiederholtem Kochen und Filtrieren wurde die Flüssigkeit klar, und es konnte die Hemmungsreaktion angestellt werden.

Alle Versuche mit Ascitesflüssigkeit ergaben Werte zwischen 50 u. 70.

B) mit Transsudat

Zwei verschiedene Pleuratranssudate wurden zur Anstellung der Hemmungsreaktion verwendet.

Bei P., fieberfrei, wurde der Wert 55 ermittelt. Die Hemmungsreaktion mit Urin des gleichen Patienten ergab den Wert 47.

Bei E., ergab die Hemmungsreaktion mit Pleuratranssudat den Wert 18.

C) mit Blutserum

In 13 verschiedenen Versuchen wurde probiert nach der gewöhnlichen Vorbereitungsart, durch Kochen bei Zugabe von Essigsäure das Blutserum von Globulinen und Albuminen zu befreien, um eine Flüssigkeit mit dem Hemmungsstoff zu erhalten, falls sich dieser die Hemmung bedingende Stoff auch im Blute befinden würde.

Alle diese Versuche, angestellt mit den verschiedensten H_2O-Verdünnungen, zeitigten keine befriedigenden Resultate.

4. Kritisches zur Technik der Hemmungsreaktion

A. Allgemeines

Die Hemmungsreaktion ist umständlich und zeitraubend, dauert doch eine Reaktion 48 Stunden. Das Ablesen ist auch trotz der Übung, die man sich mit der Zeit erwirbt, mit kleinen individuellen Verschiedenheiten ausgezeichnet. Die Fehlerquelle beträgt ungefähr 2—3 Punkte pro Versuch. Eine Modifizierung der Technik scheint aus diesen Gründen schon angezeigt.

B. Zur Vorbereitung der Reaktion

Zeigt der Urin eine leicht saure Reaktion, so wird er ohne Zutat filtriert, gekocht und hierauf zwecks Abkühlung stehen gelassen. Vor dem Anstellen der Reaktion wird er dann nochmals filtriert. Zeigt der Urin dagegen eine alkalische Reaktion, so gibt man vor dem Kochen und Filtrieren tropfenweise 3%ige Essigsäure hinzu, bis der Urin deutlich sauer reagiert.

Es stellt sich nun die Frage, ob mit dieser approximativen Ansäuerung nicht eine wesentliche Veränderung der Reaktion herbeigeführt wird? Wir haben deshalb in den nachfolgenden Versuchen die Wirkung einer verschieden starken Ansäuerung auf den Ausfall der Donaggio-Reaktion bei mehreren Urinen untersucht und kamen zu folgenden Ergebnissen :

Gleicher Urin, mit wenigen Tropfen Essigsäure vorbereitet,
Urin von W, schwach sauer: die Hemmungsreaktion ergibt den Wert 47.
ergibt beim Anstellen der Hemmungsreaktion den Wert 10.
Urin von R, sauer, die Hemmungsreaktion ergibt den Wert 7.
Gleicher Urin, mit wenigen Tropfen Essigsäure vorbereitet, ergibt nun beim Anstellen der Hemmungsreaktion d. Wert 0.
Urin von C, sauer, die Hemmungsreaktion ergibt den Wert 25.
Gleicher Urin, mit einigen wenigen Tropfen Essigsäure vorbereitet, ergibt nun den Wert 18.
Urin von L, sauer, die Hemmungsreaktion ergibt den Wert 45.
Gleicher Urin, mit wenig Essigsäure vorbereitet, ergibt den Wert 39.
Gleicher Urin, mit viel Essigsäure vorbereitet, ergibt den Wert 5.

Aus den angeführten Versuchen ist deutlich zu ersehen, daß das Versuchsresultat von einer richtigen Vorbereitung wesentlich abhängig ist. Ob das Zuführen von mehr oder wenig Essigsäure schon gleich einen Teil des Hemmungsstoffes ausfällt, oder ihm einen Teil seiner hemmenden Wirkung nimmt, kann nach den bisherigen Versuchen nicht gesagt werden. Einleitend haben wir aber darauf aufmerksam gemacht, daß die wässerige Thioninlösung bei Zugabe von Säuren und bestimmten Salzen Niederschläge bildet. Die Zugabe von Essigsäure zum Urin wird sich deshalb wahrscheinlich am säureempfindlichen Thioninkolloid auswirken, so daß dadurch eine stärkere Ausfällung des Thionins, und damit eine Abschwächung der Donaggio-Reaktion zustande kommt. Die approximative Ansäuerung basischer Urine stellt somit eine Fehlerquelle dar, die nur durch Innehalten eines ganz bestimmten PH ausgemerzt werden könnte. Vielleicht bedeutet schon das verschiedene PH der sauren Urine eine wesentliche Fehlerquelle.

C. Zur 2. Phase der Donaggio-Reaktion

Donaggio und Cassinis haben bereits 1936 den Vorschlag gemacht, die Hemmungsreaktion auf die 1. Phase zu beschränken.

Wir sind der Meinung, daß die 2. Phase das Resultat der Hemmungsreaktion zum Teil nicht nur nicht korrigiert, sondern unexakter werden läßt. Denn positive Resultate der 1. Phase können in der 2. Phase bald stärker positiv, zuweilen auch negativ werden. Auch wurde versuchsweise mit in der 1. Phase negativen Reaktionsgläschen die 2. Phase angestellt. Erstaunlicherweise gab es dann öfters nicht mehr negative Resultate.

Zieht man obiges in Betracht und berücksichtigt man noch die Zeit, welche auch die 2. Phase beansprucht, so wird man sich in Zukunft auf die 1. Phase beschränken.

D. Über eine neue Filtriermethode zur Beschleunigung der Reaktion

Die Hemmungsreaktion von Donaggio dauert 48 Stunden. Um die Reaktion praktischer zu machen, sollte man dieselbe beschleunigen können. Wir haben dies nun durch frühzeitige Filtration des Reaktionsge-

misches versucht. Die Hemmungsreaktion wurde angestellt, die gemischten Stoffe kräftig geschüttelt, und je nachdem sofort, nach 15, nach 30, nach 40 oder 60 Minuten filtriert. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Versuchen niedergelegt.

Urin von La

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion ergibt den Wert 5.
2) Reaktion mit gleichem Urin, aber sofort filtriert : Wert 5.
3) Reaktion mit gleichem Urin, aber nach Stunden filtriert: Wert 5.

Urin von Pu

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion: Wert 24.
2) Reaktion mit gleichem Urin, aber sofort filtriert: Wert 24.

Urin von Ca

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion, Resultat 40.
2) sofort filtriert, Resultat 39.
3) nach 60 Minuten filtriert, Resultat 31.

Urin von M

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion, Resultat 34.
2) nach 15 Minuten filtriert, Resultat 31.

Urin von Be

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion, Resultat 13.
2) nach 15 Minuten filtriert, Resultat 9.

Urin von Co

1. gewöhnliche Hemmungsreaktion, Resultat 3.
2) nach 60 Minuten filtriert, Resultat 3.

Urin von Sp

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion, Resultat 24.
2) filtriert nach 40 Minuten, Resultat 31.

Urin von Mo

1) gewöhnliche Hemmungsreaktion, Resultat 18.
2) nach 60 Minuten filtriert, Resultat 17.

Die Filtrationsmethode hat also zum Teil gleiche, zum Teil schwach differierende Resultate ergeben. Es sollten in dieser Richtung noch mehr Versuche angestellt werden, bevor man sich darüber genau aussprechen kann. Am geeignetsten scheint mir die Filtration nach 60 Minuten zu sein.

Donaggio * hat neuerdings selber weitgehende Vorschläge zur Beschleunigung seiner Reaktion gemacht. Er schlägt vor :

1) die Reaktion auf die erste Phase zu beschränken. (In Übereinstimmung mit unseren Versuchen.)
2) auch die Reaktion B und B' wegzulassen.
3) statt 24 Stunden für die 1. Phase nur 6 Stunden zu warten, hierauf zu zentrifugieren und gleich abzulesen.

---

* Donaggio, Modalità rapida della Reazione per la Ricerca del Fenomeno d'ostacolo in caso di ricerche numericamente estese. Estratto da Athena N 6—7, 1937.

4) eventuell sich nur auf das Reagenzröhrchen A zu beschränken; dieses soll dann nach 6 Stunden zentrifugiert und abgelesen werden.

Diese methodischen Abänderungsvorschläge sind uns erst später bekannt geworden. Deshalb wurde bei den von uns durchgeführten Versuchen immer noch die ursprüngliche Methodik angewandt. Welcher der Abänderungsvorschläge sich nun durchsetzen wird, das wird sich erst bei weiteren Untersuchungen ergeben.

5. Untersuchungen über die Natur der Hemmungsreaktion

Donaggio selbst hat schon gezeigt, daß der Hemmungsstoff die Eigenschaften der Kolloidsubstanzen besitzt, indem er Urin, der die Hemmungsreaktion aufwies, mit tierischer Kohle vermengte und filtrierte. Mit der filtrierten Lösung war hierauf die Hemmungsreaktion nicht mehr positiv.

Donaggio hat dann ferner den gleichen Urin der Dialyse unterworfen. Auf diese Weise verlor der Anteil, der durch die Membran des Dialysators ins H_2O passierte, seine Fähigkeit als Schutzkolloid zu wirken. Der Rückstand dagegen ergab eine positive Reaktion. Dies sind Erscheinungen der Kolloidsubstanzen.

Fattovich und Cortesi zeigten, daß jede Steigerung des Hemmungsphänomens einer Abnahme der Oberflächenspannung entspricht und umgekehrt.

Donaggio hält aus diesen Gründen die Reaktion für einen kolloidalen Vorgang. Um uns dessen zu überzeugen, wiederholten und ergänzten wir seine Versuche über die Kolloidnatur der Hemmungsstoffe. In 2. Linie untersuchten wir die Frage, ob auch mit andern kolloidalen Lösungen eine positive Donaggio-Reaktion erzeugt werden kann.

A. Kolloidchemische Versuche mit »Donaggio-positiven« Urinen

a) Destillation (ohne Vorbehandlung)

Urin von L., mit 39,4° T.:

Gewöhnliche Hemmungsreaktion:

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	6	5	5	5	6	5	=	32
2. Phase	5	5	5	5	6	6	=	32
				Gesamtresultat			=	64

(mit Vorbehandlung)

Der gleiche Urin wurde nun unter Destillation bis zur Hälfte eingedampft. Hierauf wurde sowohl mit dem Destillat als auch mit dem Rückstand die Donaggio-Reaktion angestellt.

Reaktion mit dem Destillat:

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0

Reaktion mit dem Rückstand:

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	6	5	5	5	6	5	=	32
2. Phase	6	5	5	5	6	5	=	32
					Gesamtresultat		=	64

Der Hemmungsstoff wurde also entsprechend den Eigenschaften der Kolloide nicht destilliert. Der Hemmungsstoff kann also mit dieser Methode nicht isoliert werden.

b) Cellophan-Osmose

Da durch eine Cellophan-Membran hochmolekulare Stoffe, also Eiweiße, Albumosen, Peptone, nicht hindurchgehen, wird der Hemmungssoff, wenn er ein Pepton oder ein albumoseähnlicher Stoff ist, von der Membran zurückgehalten werden.

Wir benutzten Urin von L, 39° T. Die Cellophanmembran wurde mit Urin gefüllt, dann wurde die gefüllte Membran in einen Glas-Zylinder gestellt und nach 24, 48, 62, 120 Stunden Hemmungsreaktionen angestellt. Das Ergebnis war, wie erwartet, durchwegs negativ.

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0

(Alle vier Reaktionen zeigen obiges Bild.)

Nun wurde auch mit dem Inhalt des Cellophan-Schlauches zur Kontrolle nach 120 Stunden nochmals die Hemmungsreaktion angestellt. Das Resultat war stark positiv, wie vor dem Ansetzen der Reaktion:

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	6	5	5	5	6	5	=	32
2. Phase	6	5	5	5	6	5	=	32
					Gesamtresultat		=	64

Es besteht also wohl die Möglichkeit, daß der Hemmungsstoff ein Eiweißabbauprodukt ist, das noch zu den hochmolekularen Stoffen gezählt und als solches wohl in die Gruppe der Peptone oder Albumosen eingereiht werden müßte.

c) Ultrafiltration

Zu diesen Ultrafiltrations-Versuchen benützten wir den Urin von Mo, 37,6° T.

Gewöhnliche **Hemmungsreaktion:**

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	0	4	2	2	5	5	=	18
2. Phase	0	5	2	3	4	4	=	18
					Gesamtresultat		=	36

Reaktion mit gleichem Urin wie oben; der Urin wurde aber vor dem Anstellen der Reaktion durch einen gewöhnlichen Porzellan-Tiegel filtriert. (Porzellan-Tiegel ohne Collodium-Membran).

	A	A'	A''	A'''	B	B'		
1. Phase	0	4	1	4	5	5	=	19
2. Phase	0	2	0	0	4	4	=	10
					Gesamtresultat		=	29

Das Resultat wurde also durch diese Filtration nur wenig abgeschwächt, der Hemmungsstoff geht durch die Poren des Tiegels durch.

Reaktion mit gleichem Urin wie oben; aber vor dem Anstellen der Reaktion wird der Urin durch einen 15-Min.-Collodium-Ultrafilter gelassen.

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0

Das Resultat wurde also negativ.

Mehrere solcher Versuche wurden nun ausgeführt, und es zeigte sich, daß bei gewöhnlichem Wasserdruck die Hemmungsstoffe bei Anwendung von 20-, 15- und 10-Minuten-Ultrafilter nicht durchgehen, daß sie aber 7- und 5-Minuten-Ultrafilter mit Collodium-Membran zu einem kleinen Teil passieren.

Urin von W. 39° T.

Gewöhnliche Reaktion

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	6	6	5	6	6	6	=	35
2. Phase	6	6	5	6	6	6	=	35
						Gesamtresultat	=	70

Gleicher Urin, der durch ein 20-Minuten-Ultrafilter filtriert wurde:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0

Gleicher Urin, der ein 15-Minuten-Ultrafilter passierte:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0

Gleicher Urin, der ein 10-Minuten-Ultrafilter passierte:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0

Gleicher Urin, der ein 5-Minuten-Ultrafilter passierte:

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	2	3	1	2	2	3	=	13
2. Phase	1	1	0	0	1	1	=	4
						Gesamtresultat	=	17

Auch diese Ultrafiltrationsversuche ergeben, daß es sich bei den die positive Donaggio-Reaktion verursachenden Stoffen um größere Moleküle handelt, die ein Ultrafilter nur mit Mühe passieren können.

B. Untersuchungen über die chemische Spezifität der Donaggio-Reaktion, bzw. Unspezifität der zur positiven Donaggio-Reaktion notwendigen Schutzkolloide

a) Mit Casein-Lösung

Statt Urin wurde die gleiche Menge Casein purissimum-Lösung (in Aqua dest. mit 2 Tropfen NH_3 gelöst, nicht erwärmt, filtriert) genommen und die Hemmungsreaktion angestellt.

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	4	6	5	6	6	6	=	33
2. Phase	3	5	4	4	5	5	=	26
						Gesamtresultat	=	59

Das Ergebnis ist stark positiv, die Hemmungsreaktion konnte also auch mit dieser kolloidalen Lösung ausgeführt werden.

b) mit Rectamin-Lösung

Statt Urin wurde hier zur Anstellung der Donaggio-Reaktion die gleiche Menge Rectamin-Lösung verwendet. (Abgebautes Eiweiß nach Dr. W. Ferner, aus Amino-Werk Rostock i/M)

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	6	6	=	12
2. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0
				Gesamtresultat			=	12

Das Resultat ist negativ.

c) mit Gummi arabicum-Lösung

Statt Urin wurde hier die gleiche Menge Gummi arabicum-Lösung (anorganische, 1%ige Lösung) verwendet.

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	0	0	0	0	0	1	=	1
2. Phase	0	0	0	0	0	0	=	0
				Gesamtresultat			=	1

d) mit Liquor ferri oxydati (5%ige $Fe_2 O_3$)

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	5	5	6	6	6	6	=	34
2. Phase	5	5	5	5	5	5	=	30
				Gesamtresultat			=	64

Wenn obige Lösung mit 3%iger Essigsäure vorbereitet wurde, so war das Resultat etwas schwächer, es ergab den Wert 58.

Das Wesentliche aber ist, daß die Hemmungsreaktion auch mit dieser anorganischen Kolloidlösung stark positiv ausgefallen ist.

e) mit Peptonlösung

Die Peptonlösung wurde hier mit 3%iger Essigsäure gekocht, nach dem Kaltwerden filtriert und dann wurde die Hemmungsreaktion angestellt.

	A	A'	A"	A"'	B	B'		
1. Phase	6	5	5	5	6	6	=	33
2. Phase	3	3	3	3	1	1	=	14
				Gesamtresultat			=	47

f) mit Milch

Die Hemmungsreaktion direkt mit Milch ergab das Resultat 57. Aber in Verdünnung und mit gewöhnlicher Vorbereitung war das Resultat 0.

Milch ist also nur wie jede kolloidale Lösung, ob organisch oder anorganisch (siehe Versuche a-e), beim Anstellen der Reaktion mit positivem Ergebnis. Sobald sie aber der genauen Vorbereitung zur Hemmungsreaktion unterliegt, wird die Reaktion negativ. Milch enthält infolgedessen den Hemmungsstoff des Urins nicht. Wohl aber besteht die Möglichkeit, daß in der Peptonlösung (siehe Versuche oben) der gleiche

Stoff die Hemmung verursacht wie im positiven Urin. Die bei Versuch b angewandte Rectaminlösung stellt keine kolloidale Lösung dar, weil es sich um eine Lösung von nicht kolloidalen Eiweißabbauprodukten (Aminosäuren) handelt. Ein Positivwerden der Donaggio-Reaktion kann also hier nicht erwartet werden.

Das Hemmungsphänomen nach Donaggio ist somit keineswegs nur für die im Urin vorhandenen kolloidalen Eiweißabbauprodukte spezifisch, sondern es stellt sich auch ein bei Anwesenheit anderer selbst anorganischer kolloidaler Lösungen.

6. Hemmungsreaktion im Blutserum

(Nach neuer Vorbereitungs-Methode)

Unter 3,c wurde gezeigt, daß es nicht möglich war, mit der bisherigen Vorbereitungs-Methodik den Hemmungsstoff im Blut nachzuweisen oder mit Sicherheit zu sagen, daß der fragliche Stoff im Blut nicht vorhanden sei. Das Serum-Eiweiß muß mit einer anderen Methode als mit jener, die es mit Essigsäure und Hitze koaguliert, entfernt werden. Es muß aber Sorge getragen werden, daß mit dem Serum-Eiweiß nicht auch der Hemmungsstoff entfernt oder inaktiviert wird.

Blutserum, das mit Trichloressigsäure enteiweißt wird,

ergibt eine negative Hemmungsreaktion. Ist also das Hemmungskolloid im Blutserum nicht vorhanden? Zur Kontrolle wurde nun Urin, der eine stark positive Hemmungsreaktion ergab, mit Trichloressigsäure vorbereitet und dann die Donaggio-Reaktion angestellt. Das vorher stark positive Resultat, erzielt mit dem gleichen Urin, wurde nun nach Trichloressigsäure-Vorbereitung ganz negativ.

Trichloressigsäure taugt also nicht zur Enteiweißung des Serums.

Blutserum, das mit Natriumwolframat und Schwefelsäure enteiweißt wird,

zeigt gleiche Ergebnisse wie Trichloressigsäure. Auch die Kontrolle mit vorher stark positivem Urin ergab bei Vorbereitung mit Natriumwolframat und Schwefelsäure negative Resultate.

Diese Ergebnisse sind auch leicht zu verstehen. Trichloressigsäure, Schwefelsäure und Phosphorwolframsäure wirken eben wie die Essigsäure auf das Thioninkolloid im Sinne einer Begünstigung der Ausfällung ein. Wenn nun nach den eben besprochenen Enteiweißungsmethoden die Donaggio-Reaktion im Filtrat negativ ausfällt, so ist das noch kein Beweis dafür, daß hier sämtliche Hemmungskolloide ausgefällt worden sind. Es ist hier vielmehr eine primäre Aktion dieser Säuren auf das Thioninkolloid anzunehmen. Auf alle Fälle eignen sich diese Methoden nicht für unsere Zwecke.

Andere Verhältnisse zeigte die **Enteiweißungs-Methode durch Zinksulfat und Natriumlauge.** (Methode nach van Slyke.)

Methodik: Man verdünnt 2 Teile Serum mit 16 Teilen Wasser und fügt je einen Teil 10%ige Zinksulfat-Lösung und ½ normale Natriumlauge bei. Dieses Gemisch wird nun gut geschüttelt, dann filtriert. Und mit dem klaren Filtrat kann nun gleich die Hemmungsreaktion angestellt werden.

Zur Probe wurde auch hier Urin mit 10%igem Zinksulfat und ½ normaler Natriumlauge vorbereitet, und dann die Hemmungsreaktion angestellt. Die Resultate sind praktisch dieselben wie bei der Vorbereitung des Urins mit 3%iger Essigsäure und Kochen. Nie wurde das Resultat der Hemmungsreaktion bei neuer Vorbereitungsmethode größer, hin und wieder minim kleiner.

Methodik zur Vorbereitung des Urins: Man nimmt 18 Teile Urin, fügt je einen Teil ½ normale Natriumlauge und 10%iges Zinksulfat bei. Gut schütteln. Filtrieren. Und mit dem klaren Filtrat kann die Hemmungsreaktion angestellt werden.

Wir führen nun 25 Urin-Untersuchungen an, die sowohl mit der gewöhnlichen Methode (Vorbereitung mit 3%iger Essigsäure und Kochen bei alkalischer Reaktion, oder nur Kochen bei saurer Reaktion) als auch mit der neuen Methode (Natriumlauge und Zinksulfat-Vorbereitung) durchgeführt wurden.

	Resultat der Hemmungsreaktion	
Urin von	nach gew. Vorbereitung	nach neuer Vorbereitung
Gr	0	0
B	58	52
Co	51	47
Gra	1	1
Ge	53	50
Gu	2	0
C	48	48
Lü	13	10
Wei	66	64
Schm	22	0
Nic	7	0
Wy	56	56
Li	24	18
Gro	2	0
Bey	44	40
Hei	54	54
Ma	28	24
Bal	58	58
Boh	8	4
Mat	12	0
Ry	39	36
Leu	38	32
Z	8	0
Boi	58	58
Bla	52	52

Von den 25 durchgeführten Versuchen ergaben 4 nach der neuen Methode negative Resultate, nach der alten Methode noch mehr oder weniger positive Ergebnisse. 8 Versuche zeigten nach beiden Methoden ganz genau die gleichen Resultate. Bei 13 Versuchen erhielten wir ungefähr die gleichen Resultate, immer waren jedoch die Ergebnisse bei der neuen Methodik um ganz weniges niedriger.

Diese Ergebnisse sind besonders interessant. Die Van Slyke'sche Enteiweißungsmethode des Blutes erzeugt im Urin keine stärkere Ausfällung des Eiweißes und deren Abkömmlinge als das übliche Vorgehen mit Essigsäure und Kochen. PH-Verschiebungen können hier auch nicht zur Auswirkung gelangen, weil bei der Van Slyke'schen Methode die Reagenzien in stöchiometrischen Mengen zugesetzt werden. Lakmus reagiert im Filtrat leicht sauer. Deshalb glauben wir, daß wir in dem nach Van Slyke enteiweißtem Serumfiltrat die gleiche Stoffgruppe vor uns haben, die wir mit der Donaggio-Reaktion auch im Urin nachweisen.

Hemmungsreaktion mit Blutserum: 16 Versuche.

Serum von	Resultat der Reaktion.	Dazu das Resultat der Reaktion mit Urin.
We (Chron. Nephr.)	36	47
Gra	47	1
Ge	64	53
Bi	63	46
Gu (Nephrosklerose)	68	0
G	56	42
Bo (Lebercirrhose)	59	50
Co (Multiple Skl.)	53	49
Lü (Polyarthritis)	34	10
Je (Bronchitis)	47	
Bi	59	
T (Häm. Meningitis)	48	
Bau	46	
Ma (Myelom)	41	
E (Leukopenie)	44	
Au (jetzt entfiebert)	20	

Wir sehen, daß die Hemmungsreaktion mittels Blutserum, das durch Natriumlauge und Zinksulfat enteiweißt wurde, durchwegs positive Resultate ergab.

Die Werte schwanken zwischen 20 und 68.

Sicher ist daher, daß der Hemmungsstoff im Blut vorhanden ist. In einem einzigen Versuch war die Hemmungsreaktion mittels Urin größer als mittels Blutserum, bei einem Nephritiker.

Die niedrigsten Werte der Hemmungsreaktion mit Blutserum wurden bei fieberfreien Patienten erhalten, und zwar 20, 34, 36, 41. Es ist daher denkbar, daß beim Gesunden weniger Hemmungsstoff im Blute kreist als beim Kranken.

Ob die Nierendurchlässigkeit für den Hemmungsstoff auch eine gewisse Rolle spielt? Haben wir doch eben Fälle mit den Werten 47, 68 der Hemmungsreaktion mittels Blutserum angeführt, deren Hemmungsreaktion mittels Urin negativ blieb.

IV. Diskussion

Bei der kritischen Betrachtung der Ergebnisse läßt sich ganz allgemein sagen, daß sich die Untersuchungen von Donaggio im großen und ganzen bestätigt haben. Unter Ruhebedingungen sieht man bei Gesunden negative oder nur schwach positive Reaktionen. Unter Umständen aber können schon kleine Anstrengungen zum Auftreten einer positiven Donaggio-Reaktion Anlaß geben. Nach großen Anstrengungen, wie z. B. nach einem Fußballmatch, fällt die Reaktion bei untrainierten Spielern deutlich positiv, bei stark trainierten Leuten dagegen negativ aus. Der Trainingszustand spielt demnach für den Ausfall der Donaggio-Reaktion eine große Rolle. Auf diese Tatsache hat ja schon Donaggio hingewiesen.

Bei Kranken unserer Klinik zeigt sich nun in Übereinstimmung mit den Angaben verschiedener italienischer Autoren, daß vor allem Fieberkranke eine stark positive Reaktion im Urin aufweisen. Bei den übrigen Kranken fällt sie vorwiegend schwach positiv bis negativ aus. Diese Untersuchungen zeigen uns aber auch deutlich, daß die Donaggio-Reaktion für keine Krankheit spezifisch ist.

Was nun die Untersuchungen mit Punktionsflüssigkeiten anbetrifft, so konnte hier stets eine positive Reaktion festgestellt werden. Bei diesen Versuchen befriedigte uns aber die übliche Enteiweißung (durch Essigsäurezusatz und Kochen) nicht, weshalb wir diesen Resultaten auch keine Bedeutung beimessen möchten.

Praktisches Interesse haben dagegen die Versuche, die eine Abkürzung der Hemmungsreaktion bezwecken. Donaggio hat selbst wohl aus der Erkenntnis heraus, daß die übliche Methode für Reihenuntersuchungen zu kompliziert und zu zeitraubend ist, eigene Vorschläge hierüber gemacht. So kommen wir auch nach unseren Versuchen zum Schluß, daß die 2. Phase der Reaktion ohne Schaden weggelassen werden kann. Ferner zeigte eine weitere Versuchsreihe, daß die Reaktion durch Einführen eines Filtrationsverfahrens noch weiter abgekürzt werden kann. Filtriert man nämlich den Gläscheninhalt schon nach 1 Stunde nach Anstellen der Reaktion, so erhält man nahezu die gleichen Resultate, wie wenn man die Gläschen erst 24 Stunden stehen läßt. Dies bedeutet natürlich eine wesentliche Zeitersparnis.

Von besonderer Wichtigkeit sind nun die Versuche, die die Abhängigkeit der Donaggio-Reaktion vom PH erweisen. Hier liegt wahrscheinlich eine Fehlerquelle, die bisher nicht beachtet worden ist. Das labile Thioninkolloid ist gegenüber PH-Änderungen sehr empfindlich. Säuren bringen es sehr leicht zur Ausfällung, und es muß unter diesen Umständen angenommen werden, daß schon das verschiedene PH der Urine sich hier störend bemerkbar macht. Es wird auf diesem Gebiete noch eine Verbesserung der Methodik angestrebt werden müssen, wenn man die Donaggio-Reaktion als Maß der im Urin vorhandenen Schutzkolloide anwenden will. Die approximative Ansäuerung basischer Urine genügt hiefür natürlich nicht.

Die Versuche über die Natur der Donaggio-Reaktion konnten ebenfalls die Angaben von Donaggio bestätigen. Sowohl bei der Osmose durch eine Cellophanmembran, als auch bei der Destillation und Ultrafiltration konnte die Kolloidnatur der für die positive Donaggio-Reaktion verantwortlichen Stoffe nachgewiesen werden. Eine Isolierung dieser Substanzen aus dem Urin gelang uns jedoch nicht. Weitere Versuche haben dann gezeigt, daß die Donaggio-Reaktion gar nicht für die Kolloide im Harn und in den Punktionsflüssigkeiten spezifisch ist, sondern daß sie auch mit andern selbst anorganischen Kolloiden positiv ausfällt. Bei dieser Unspezifität der Reaktion öffnet sich natürlich ein weites Arbeitsgebiet. Die positive Donaggio-Reaktion wird aber deshalb auch mit großer Kritik beurteilt werden müssen. Vergleichsuntersuchungen lassen sich nur dann verwerten, wenn man sicher ist, daß es sich stets um die gleiche Stoffgruppe (Schutzkolloide) handelt.

In letzter Linie interessierte uns ja die Frage nach der Herkunft der bei positiver Donaggio-Reaktion im Urin vorhandenen Stoffe. Dabei kommen ja zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal kann es sich um ein Abbauprodukt des Eiweiß-Stoffwechsels handeln, oder aber das Erscheinen dieser Stoffe im Urin ist nur die Folge einer Permeabilitätsveränderung in den Nierengefäßen. Es käme dann zum Durchlaufen von Stoffen durch das Nierenfilter, die schon normalerweise im Blut vorhanden sind. Wenn man unsere Ergebnisse auf diese beiden Möglichkeiten hin untersucht, so kann keiner der beiden Theorien der Vorzug gegeben werden. Bei Fieber und starken sportlichen Anstrengungen finden wohl starke Stoffwechselveränderungen statt, und das Entstehen von Eiweißabbauprodukten wäre hier durchaus denkbar. Anderseits können wir bei diesen Zuständen sowohl die febrile wie die sog. Sportalbuminurie als Zeichen einer gestörten Nierenpermeabilität finden. Die Entscheidung dieser Frage verlangt somit die diesbezügliche Untersuchung des Blutserums. Die Schwierigkeit bestand nur darin, die entsprechende Stoffgruppe aus dem Gemisch der Serumkolloide herauszugreifen. Wegen der Unspezifität der Hemmungsreaktion geben ja alle Serumkolloide eine positive Reaktion. Es mußte somit versucht werden, diejenige Stoffgruppe zu isolieren (aus dem Serum), die bei den oben beschriebenen Zuständen auch im Urin erscheint, und die positive Donaggio-Reaktion hervorruft. Wir haben deshalb verschiedene Enteiweißungsmethoden daraufhin untersucht und es zeigte sich, daß für unsere Versuche nur die Van Slyke'sche Methode in Frage kam. Bei den übrigen von uns untersuchten Methoden gelangen starke Säuren zur Anwendung, so daß das Thioninkolloid schon deshalb zur Ausfällung gelang. Bei der Van Slyke'schen Methode werden die Reagenzien (½ n NaOH u. 10% Zinksulfat) in stöchiometrischen Mengen angewandt. PH-Verschiebungen spielen hier keine Rolle. Die Reaktion des Serumfiltrats ist stets die gleiche, das heißt schwach sauer bei Anwendung von Lakmuspapier. Um aber sicher zu sein, daß wir mit dieser Methode die gleiche Stoffgruppe im Blut wie im Urin erfassen, haben wir noch eine weitere Versuchsreihe angestellt.

Bei dieser wurden verschiedene Urine sowohl mit der üblichen (Essigsäurezusatz, Kochen) als auch mit der Van Slyke'schen Methode vorbe-

handelt. Stellte man hierauf die Donaggio-Reaktion an, so erhielt man nur wenig differente Resultate. In einigen Fällen stimmten sie sogar überein. In den übrigen waren die Werte der mit der Van Slyke'schen Methode vorbereiteten Urine etwas niedriger. Daraus geht hervor, daß die Enteiweißung mit 10% Zinksulfat und ½ n Natronlauge unseren Anforderungen entspricht. Sie läßt die niedermolekularen Eiweißkörper vom Typus der Albumosen und Peptone zur Hauptsache bestehen, und fällt nur die höher-molekularen Eiweißkolloide.

Die letzten Versuche befassen sich nun mit diesem Van Slyke'schen Serumfiltrat. Es zeigte sich, daß die Donaggio-Reaktion in allen Filtraten stark positiv ausfiel. Diese Stoffgruppe, die im Urin für die positive Hemmungsreaktion verantwortlich gemacht werden muß, ist also schon im Serum vorhanden. Damit ist aber die Frage nach der Herkunft dieser Stoffe nicht entschieden. Auch ist das Problem nicht gelöst, ob diese Stoffe infolge einer Permeabilitätsstörung das Nierenfilter passieren können, oder ob es dazu einer Vermehrung dieser Stoffgruppe im Blut über einen gewissen Schwellenwert hinaus bedarf. Erst durch weitere gleichzeitig im Urin und Blut durchgeführte Untersuchungen wird man hierüber Aufschluß erhalten.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Untersuchungen bezweckten einmal die Nachprüfung der bisher in der Literatur bekannt gewordenen Angaben über die Verwendbarkeit der Donaggio-Reaktion. In weiteren Versuchen wurde die Frage geprüft, ob sich die relativ zeitraubende Reaktion abkürzen läßt, ohne dabei an Genauigkeit einzubüßen. Schließlich wurde das Problem studiert, ob sich die Donaggio-Reaktion auch im Blutserum anwenden läßt. Die Ergebnisse lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Die von Donaggio beschriebene Reaktion besteht bekanntlich darin, daß zu einer gekochten und filtrierten Urinportion ein Gemisch von 1%iger kolloidaler Thionin- und 4%igen Ammoniummolybdatlösung in wechselnden Mengen und verschiedener Reihenfolge (6 Variationen) hinzugefügt wird. Normalerweise kommt es zur sofortigen Ausfällung des Thioninkolloids. Diese Niederschlagsbildung wird mehr oder weniger verhindert, wenn der Urin polypeptidartige kolloidale Stoffe enthält. Dieses Hemmungsphänomen wird nach 24 Stunden als positive Donaggio-Reaktion entsprechend dem Ausmaß der Niederschlagsbildung quantitativ ausgewertet (I. Phase). Hierauf werden sämtliche Gläschen wieder aufgekocht, geschüttelt und weitere 24 Stunden stehen gelassen. Der nach 48 Stunden abgelesene Wert wird als 2. Phase der Donaggio-Reaktion bezeichnet.

2. Die lange Dauer der Reaktion (48 Stunden) veranlaßte uns, nach einem abgekürzten Verfahren zu fahnden. Es zeigte sich vorerst einmal, daß die 2. Phase der Reaktion ohne Schaden weggelassen werden kann, weil das nach 48 Stunden abgelesene Resultat bald etwas größer und bald etwas kleiner als der 24-Stunden-Wert war. Irgend ein gesetzmäßiges Verhalten konnte jedoch nicht festgestellt werden. In weiteren Versuchen hat sich nun herausgestellt, daß man die Gläser nicht während 24 Stunden stehen zu lassen braucht, um die I. Bewertung vornehmen zu können. Filtriert man nämlich die Proben schon nach 1 Stunde, so kann die Bewertung ohne Schwierigkeiten und ohne Einbuße an Genauigkeit angeschlossen werden. Für Reihenuntersuchungen bedeutet diese Abkürzung auf einen Sechstel der ursprünglichen Reaktionsdauer einen großen Vorteil.

3. Die Versuche von Donaggio über die Kolloidnatur der die positive Donaggio-Reaktion verursachenden Stoffe sind von uns wiederholt worden. (Cellophandialyse, Ultrafiltration). Wir konnten diese Angaben in vollem Umfange bestätigen. Allerdings ist die Donaggio-Reaktion keineswegs nur für die im Urin vorkommenden Polypeptide spezifisch, sondern sie kann nach unsern Versuchen durch sämtliche kolloidale Pepton- und Eiweißlösungen hervorgerufen werden. Es handelt sich somit um eine allgemeine Schutzkolloidwirkung der kolloidalen Eiweiß- und Polypeptidlösungen, die sich am Thioninkolloid gegenüber der ausfällenden Wirkung des Ammoniummolybdats bemerkbar macht.

4. In Übereinstimmung mit den Angaben von Donaggio u. a. konnten auch wir feststellen, daß diese Reaktion vor allem bei körperlicher Er-

müdung im Urin stark positiv wird. Selbst ein verschiedener Trainingszustand gibt sich bei ein und derselben Anstrengung deutlich durch verschiedenen Ausfall der Reaktion zu erkennen.

Eine positive Donaggio-Reaktion im Urin finden wir ferner bei sehr vielen pathologischen Zuständen. Fieberhafte Krankheiten, cardiale Stauung, Nierenerkrankungen, kurz gesagt, alle jene Krankheiten, bei denen unter Umständen auch eine Albuminurie auftreten kann, kommen hier in Frage. Eine Spezifität der Donaggio-Reaktion besteht somit nicht. Wir möchten deshalb Jetzler beipflichten, wenn er den praktischen Wert der Donaggio-Reaktion im Urin auf das sportärztliche Gebiet beschränkt wissen möchte.

5. Die von Donaggio gemachte Angabe, daß es sich bei Positiv-Werden der Reaktion um das Erscheinen eines bestimmten kolloidalen Ermüdungsstoffs im Urin handle, betrachten wir keineswegs gesichert. Das häufige und bei ätiologisch ganz verschiedenen Affektionen vorkommende Auftreten dieser Reaktion legt vielmehr den Gedanken nahe, daß es sich um eine Permeabilitätsstörung der Nierengefäße handelt, die zum Durchlaufen von niedermolekularen Eiweißkörpern aus dem Blutserum in den Urin Anlaß gibt.

Um aber in dieser strittigen Frage vorwärts zu kommen, mußte die Möglichkeit geschaffen werden, das Blutserum auf das Vorhandensein von niedermolekularen Eiweißkörpern in gleicher Weise untersuchen zu können. Die Schwierigkeit bestand nur darin, aus dem Gemenge von Eiweißkörpern des Serums die niedermolekularen Eiweißkörper herauszugreifen. Es wurden deshalb die verschiedenen Enteiweißungsmethoden auf ihre diesbezügliche Eignung hin untersucht, und es erwies sich allein die Van Slyke'sche Methode mit Zinksulfat und Natronlauge als brauchbar. Kontrollversuche mit Urin bei Enteiweißen durch Kochen einerseits und bei Enteiweißen nach Van Slyke anderseits zeigten, daß bei der zweiten Enteiweißungsart als Ausdruck einer etwas stärkeren Ausfällung im Filtrat eine weniger stark positive Donaggio-Reaktion auftritt. Damit ist auch unser Zweck erreicht. Wir wissen nun, daß das mit der Van Slyke'schen Enteiweißungsmethode gewonnene Blutserum-Filtrat auch diejenigen kolloidalen Substanzen enthält, die wir mit der Donaggio-Reaktion im Urin nachweisen, und daß die Reaktion nicht durch die Anwesenheit hochmolekularer Eiweißkörper gestört wird. Es besteht nun die Möglichkeit, das Verhalten der Polypeptide im Blutserum zu verfolgen. Diese Frage muß aber einer weiteren Arbeit überlassen werden.

LITERATUR

1. **DONAGGIO:** Atti del IX Congresso della Società Italiana di Neurologia 1932. Siena, Stab. Arti Grafiche S. Bernardino, 1933, XII. Rivista di Neurologia, febbraio 1933. Rivista di Patologia Nervosa e Mentale, f. 1. 1934. Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, f. 3 e 10, 1934. Révue neurologique, luglio 1933. Atti Accademia Medica Lombarda, 23 f. 4, 1935. Rivista Sperimentale di Freniatria, v. 58, f. 3—4, 1935. Rivista sintetiche: Penta: Riforma Medica, n. 46, 1933. Trambusti: Rinovamento Medico, n. 6, 1933. Nai: Biochimica e Terapia Sperimentale, n. 1. 1934. Petrazzani: Rivista Sperimentale di Frenatria, n. 1, 1934. Comptes rendus du congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. Masson & Cie, Paris, S. 422. (Donaggio). Intorno alla mia reazione quale saggio o « test », della fatica (Instit. di Malat. Nerv. e Ment., Univers. Modena.) Bollettino della Soc. Ital. Biol. Sperimentale 9, 1281—1285 (1934). Modalità rapida della Reazione per la ricera del fenomeno d'ostacolo in caso di Ricerche numericamente estese. (Topogr. Adamo Mattioli, Fidenza.) Estratto da Athena N 6—7, 1937. Il Saggio della Fatica. (Estratto da « Athena » Anno VI, N 3, Marzo 1937.) A. Donaggio: II. Internation. Sportärztekongreß, Berlin 1936. — 2. **BARBERA.** (Donaggio-Reaktion bei Leberdysfunktion) Zentralblatt, Band 78, 1935, 347. — 3. **BARBERA.** (Sul fenomeno d'ostacolo del Donaggio) Congresso Internazionale di Medicina Sportiva, Torino settembre 1933; Roma Poligrafica Italiana, 1934. — 4. **BIOCCA.** (Donaggio-Reaktion bei Diabetes) Zentralblatt, Band 84, 1936, S. 145. — 5. **BOZZI.** (Il fenomeno del Donaggio nella distofia muscolare progressiva, Pediatria, 44, f. 4. 1936. — 6. **BUBANI.** (La prova d'ostacolo del Donaggio negli sciatori — II Congresso di Medicina Sportiva, Bologna, ottobre 1935.) — 7. **CACCIAMALI.** (Betrachtungen über den Wert der Donaggio-Reaktion bei Carcinom) Band 79, Zentralblatt 1935, S. 501. — 8. **CALZAVARA.** (Donaggio-Reaktion bei Epileptikern.) Band 80, Zentralblatt, S. 704. — 9. **CASSINIS U.** (Sull' alimentazione dello sportivo, Congresso Internazionale di Medicina Sportiva, Torino, 1933.) — 10. **CASSINIS** (Edizione E. Pinci, Roma, 1934.) — 11. **CASSINIS.** (Formula leucocitaria, schema di Arneth in rapporto col fenomeno di Donaggio nella corsa — Atti del Congresso Internazionale di Chamonix, edizione A. Rey, Lione, 1936; e Archi vio di Fisiologia f. 3, 1935.) 12. **CASSINIS.** (Numero degli eritrociti, tasso emoglobinico e resistenza globulare in raporto col fenomeno di Donaggio nella corsa — Atti del Congresso Internazionale di Chamonix, edizione A. Rey, Lione, 1936; e Archivio di Fisiologia, f. 3, 35. — 13. **CASSINIS.** (Alcuni indici di fatica nel nuoto e nella corsa — II Congresso di Medicina Sportiva, Bologna, ottobre 1935.) — 14. **CIAMPI** e Bruno — (La reaccione di Donaggio — Rivista de Medicina Legal — Jurisprudencia, n. 3, 1935.) — 15. **CORTESI; FATTOVICH; NOBILE.** (Kongreß der ital. Gesellschaft der Psychiatrie, Siena 1935.) — 16. **DELFINI.** Positivität der Donaggio-Reaktion bei katatoner Dementia präcox, bei Impfmalaria. Band I, Zentralband, 1935, S. 237. — 17. **DELFINI.** (Donaggio-Reaktion bei Fieberbehandlung, bei Diathermie.) Zentralblatt, Band

84, 1936, S. 246. Band 85, 1936, S. 132. — 18. **FERRO-LUZZI.** (Untersuchungen über die chemische Natur der das Hemmungsphenomen bestimmenden Substanzen.) Zentralblatt, Band 82, 1935, S. 391; oder in Minerva Medica, n. 34, 1934. — 19. **FRANZOLIN e MICHELETTO** — (Ricerche cliniche sul fenomeno d'ostacolo — Giornale Medico dell' Alto Adige, f. 2, 1936.) — 20. **GERIN C.** (Ricerche sul fenomeno d'ostacolo del Donaggio nella fatica — Congresso Internazionale di Medicina Sportiva, Torino, settembre 1933.) — 21. Del **GUERRA** (Congresso Internazionale di Medicina Sportiva à Chamonix nel 1934, Atti ed. A. Rey, Lione, 1936.) — 22. **JEZLER.** (Die Hemmungsreaktion von Donaggio) Helvetica Medica acta, 274, 1937. Ferner: **JEZLER** (Sportärztlicher Zentralkurs 1937, Bern.) — 23. **KRAL** — (Brauchbarkeit der Reaktion von Donaggio — Congresso Internazionale di Medicina Sportiva, Berlino, agosto 1936.) — 24. **LUCIANI P.** — (La prova di Donaggio e l'attività muscolare nei bambini — Rivista di Clinica Pediatrica, f. I. 1937.) — 25. **MAZZUCCA.** (Beobachtungen der Donaggio- Reaktion bei Lungentuberkulose.) Band 80, Zentralblatt, Seite 590. — 26. **D'ORMEA u. BROGGI, PERRIER, CRISTINI.** (Die Donaggio-Reaktion ist negativ bei encephalitischem Parkinsonismus.) — 27. **QUAGLIARIELLO G.** (Progressi della chimica biologica nell' anno XII — Atti della Società Italiana per il progresso delle Scienze (XXIII Riunione) Napoli, ottobre 1934 — XII, vol. 3.) — 28. **RICCI — BITTI** Comportamento del fenomeno di Donaggio nelle urine dei cavalli in svariate forme di allenamento (corsa piana, ostacoli, trotto) Bollettino della Società di Biologica Sperimentale, n. 7, 1935.) — 29. **RICCIONE B.** — (La reazione di Donaggio come test nell' educazione fisica razionale — Rivista di Scienze applicate all' Educazione fisica e giovanile, 1936; riassunto in Annales Médico-Psychologiques, 1936.) — 30. **RIZZO C.** — (Il fenomeno d'ostacolo del Donaggio e la sua utilizzazione per la diagnosi dell'accesso epileptico e per la valutazione della fatica e dell' allenamento. — Giornale di Medicina Militare n. 8, 1936.) — 31. **SACCARDI.** (Über die Donaggio-Reaktion) Zentralband 84, 1936, S. 590. — 32. **SCARTOZZI.** (Nella fatica sportiva in alta montagna) Atti del II. Congresso nazionale di medicina dello Sport, Bologna 1935. — 33. **SCARTOZZI.** (La reazione di Donaggio nello Sport) II Congresso di Medicina Sportiva, Bologna, ottobre 1935. — 34. **SIMONELLI** (Bollettino della Società di Biologica Sperimentale, n. 7, 1934.) — 35. **TONINI L.** (Il fenomeno d'ostacolo di Donaggio nelle urine dopo la fatica Sportiva — Comunicazione al Congresso (del Donaggio) Internazionale di Medicina sportiva, Torino, settembre 1933; vedi anche Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, f. 6, 1933.) — 36. **VILLANOVA.** (Über den Wert der Donaggio-Reaktion bei Tbc. und Nephritikern.) Zentralblatt, Band 82, 1935, S. 314. — 37. **VITALI.** (Beobachtungen über das Hemmungsphenomen) Band 80, Zentralblatt S. 516. — 38. **ZIMMERMANN F.** (Zur Reaktion von Donaggio — Helvetica Medica Acta, B. 3, H. 4, 1936.)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. W. Frey und Herrn P. D. Dr. Gukelberger für die freundliche Überlassung des Themas, für die mir an der medizinischen Klinik Bern gebotene Arbeitsmöglichkeit und für die vielen Anregungen meinen besten Dank auszusprechen.